

Орынбекова Сауле Оразмұханқызының
6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша
философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін «**Адонис (*Adonis L.*)**
тұқымдасының кейбір түрлерінен фитосубстанциялар алудың
теориялық және тәжірибелік аспектілері» тақырыбындағы
диссертациялық жұмысына

АННОТАЦИЯ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасының (ҚР) денсаулық сақтау және медицина саласындағы мемлекеттік саясатының басым бағыттарының бірі қоғамдық денсаулықты нығайту болып табылады. 2020-2025 жылдарға арналған фармацевтикалық және медициналық өнеркәсіпті дамытудың кешенді жоспарына (ҚР Премьер-Министрінің 2020 жылғы 6 қазандағы №132-р өкіміне енгізілген өзгерістер мен толықтырулар, IV бөлім, 30-тармақ) сәйкес, ҚР аумағында өсетін дәрілік өсімдіктерді пайдалану арқылы дәрілік заттар өндірісін ұйымдастыру аса маңызды міндеттердің бірі болып табылады.

Фармацевтикалық өнеркәсіптің стратегиялық дамуы мен халықтың дәрілік заттарға қолжетімділігін қамтамасыз ету үшін, өсімдік шикізатынан алынатын дәрілік препараттарды қоса алғанда, сапасы мен қауіпсіздігі дәлелденген дәрілік құралдарды әзірлеуге бағытталған ғылыми-тәжірибелік зерттеулер кешенін жүргізу қажет.

Отандық фармацевтикалық нарықтың дәрілік заттар импортына тәуелділігін жүйелі түрде төмендету мақсатында, отандық табиғи ресурстарды неғұрлым тиімді пайдалану, өсімдік шикізатынан жаңа фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды әзірлеу GxP талаптарына сәйкес жүзеге асырылуы көзделеді. Дәрілік өсімдіктерді мәдени жағдайда өсіру табиғи ресурстарды ұтымды пайдалануға, жабайы өсетін өсімдіктерге тәуелділікті азайтуға және фитопрепараттарды тұрақты өндіру мүмкіндігін қамтамасыз ету жолы. Сонымен қатар, өсірілетін өсімдік шикізаты мақсатты биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) ең жоғары мөлшерін алу үшін бейімделуі мүмкін, бұл өндірістік процестің тиімділігін арттырады.

Өсімдік шикізаты түрлерінің номенклатурасын кеңейту және дәрілік заттар жасауға арналған субстанциялардың толық циклін әзірлеу фармацевтикалық зерттеулердің болашағы зор бағыты болып табылады. Осы тұрғыда Қазақстан флорасында өсетін Тянь-шань адониси (*Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch.) мен жазғы адонис (*Adonis aestivalis* L.) ерекше ғылыми қызығушылық тудырады. Жоғарыда аталған түрлер биологиялық белсенді заттардың құнды көздері болып табылып, халық медицинасында қабынуға қарсы, кардиотоникалық, седативтік, диуретикалық және құрысуға қарсы құрал ретінде кеңінен қолданылғанына қарамастан, қазіргі уақытта олар жеткілікті деңгейде зерттелмеген.

Аталған өсімдіктерден дәрілік препараттар өндіруге арналған тұрақты шикізат базасын құру және өсімдік шикізатының сапасын тұрақты деңгейде

камтамасыз ету үшін бұл дәрілік өсімдіктерді GACP талаптарына сәйкес өсіру, жинау, өңдеу және сақтау жөніндегі тиісті практикаға сай мәдени жағдайда өсіру қажет. Дәрілік өсімдік шикізатын мәдени жағдайда өсіру өсімдіктерді өсіру жағдайларын бақылауға, сапалы шикізат алуға, сондай-ақ климаттық және маусымдық өзгерістер сияқты табиғи факторлардың олардың химиялық құрамына әсерін барынша азайтуға мүмкіндік береді. Сонымен қатар, бұл тәсіл мақсатты ББЗ ең жоғары мөлшерін алуға бейімделген өсімдіктерді өсіруге жол ашады.

Өсімдік шикізатынан фармацевтикалық субстанцияны әзірлеу ғылыми негізделген тұжырымдама мен дұрыс құрылымдалған әдістемені қажет ететін көп кезеңді үдеріс болып табылады. Бұл үдеріс GxP талаптарына сәйкес мақсатты өнімнің сапасын, қауіпсіздігін және қайталанғыштығын қамтамасыз ету үшін стандартты рәсімдерді және тәуекелге бағдарланған тәсілді қолдануға негізделеді.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты: *A. tianschanica* және *A. aestivalis* түрлерінен өсімдік фармацевтикалық субстанцияларды алу технологиясы мен әдістемесін эксперименттік және теориялық тұрғыда негіздеу, сондай-ақ олардың фармакологиялық белсенділік бейінін және қауіпсіздігін анықтау.

Зерттеу міндеттері:

- *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік шикізаттарына салыстырмалы фармакогностикалық талдау жүргізу;
- *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын стандарттау және тұрақтылығын зерттеу;
- Алынған өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының қауіпсіздігі мен фармакологиялық белсенділік бейінін анықтау;
- *Adonis* L. туысы өкілдерінің негізінде өсімдік фармацевтикалық субстанцияны әзірлеудің толық циклді әдістемесін жасау;
- *A. tianschanica* өсімдігін культивациялау технологиясын әзірлеу және өсімдік фармацевтикалық субстанциясы өндірісінің техника-экономикалық негіздемесін жасау.

Зерттеу әдістері: ақпараттық-аналитикалық, стандартты фармакопейалық және фармакопейалық емес әдістер (физикалық, физика-химиялық, фармацевтика-технологиялық, фармакологиялық, биологиялық, статистикалық) және агротехникалық әдістер.

Зерттеу объектілері: Тянь-шань адониси (*Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch.) шөбі және жазғы адонис (*Adonis aestivalis* L.) шөбі.

Зерттеу пәні: өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын әзірлеу: өсімдік шикізатының морфологиялық-анатомиялық диагностикалық белгілері мен химиялық құрамын кешенді зерттеу, стандарттау, тұрақтылықты, қауіпсіздікті және фармакологиялық белсенділік бейінін зерттеу, өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алудың толық циклінің әдіснамасын әзірлеу және өсімдік фармацевтикалық субстанциясын өндірісін техника-экономикалық негіздеу.

Қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдар:

– *A. tianschanica* және *A. aestivalis* дәрілік өсімдік шикізатына жүргізілген кешенді фармакогностикалық зерттеу нәтижелері: фитохимиялық, морфологиялық-анатомиялық зерттеулер және стандарттау тәсілдерін әзірлеуге бағытталған сынақтар;

– Қабынуға қарсы және антиоксиданттық белсенділікке ие *A. tianschanica* және *A. aestivalis* шикізаты негізінде өсімдік фармацевтикалық субстанцияларын алу технологиясын әзірлеудің эксперименталды-теориялық негіздемесінің нәтижелері;

– *A. tianschanica* өсімдігін культивациялау нәтижелері және өсімдік фармацевтикалық субстанциясын өндірудің техника-экономикалық негіздемесі.

Зерттеу жұмысының негізгі нәтижелерінің сипаттамасы

Әдеби шолудағы деректерді жинақтау негізінде *Adonis* L. туысына жататын өсімдіктердің морфологиялық, анатомиялық, химиялық және фармакологиялық сипаттамалары жүйеленді, соның нәтижесінде зерттеуге алынған түрлерді өсімдік фармацевтикалық субстанциялар алу үшін перспективалық нысан ретінде таңдау ғылыми тұрғыдан негізделді.

Морфологиялық-анатомиялық құрылымдағы айырмашылықтар, соның ішінде сабақ пішіні мен түктерінің болуы, жапырақтардың тілімдену дәрежесі, гүлдердің түсі, эпидермис пен палисадты мезофилл қалыңдығы анықталып, шикізатты сенімді сәйкестендіруге мүмкіндік берді.

Эксперименттік деректер *A. tianschanica* (0,0002 %) және *A. aestivalis* (0,00017 %) шөбіндегі жүрек гликозидтерінің мөлшері фармакопоялық *A. vernalis* түрімен салыстырғанда әлдеқайда төмен екенін көрсетті, бұл оларды кардиотоникалық гликозидтердің көзі ретінде пайдалануға жарамсыз етеді. Сонымен қатар, екі түрдің сығындыларында биологиялық белсенді заттардың едәуір мөлшері анықталды: *A. tianschanica* түрінде фенолды қосылыстар - 6,272 %, оның ішінде флавоноидтар - 3,992 % құраса; *A. aestivalis* түрінде сәйкесінше - 4,033 % және 2,625 % құрады. Полярлы метаболиттер үшін ең тиімді экстрагент ретінде 50 % этанол анықталды.

HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен жүргізілген хроматографиялық талдау нәтижесінде *A. tianschanica* үлгілерінен 27 қосылыс, оның ішінде флавоноидтар (изокверцитрин, кемпферол, кверцетин және т.б.), адонитол, жүрек гликозидтері және алкалоидтың іздік мөлшерлері анықталды. *A. aestivalis* сығындысында табиғаты ұқсас 21 қосылыс табылды. Ерекше назарға лайықтысы - екі түрдің үлгілерінде жоғары концентрацияда табылған бес атомды спирт - адонитол. Бұл қосылыс *Adonis* L. туысының хемотаксономиялық маркері ретінде қарастырылады және ғылыми әдебиеттер деректерімен расталған айқын диуретикалық және дегидраттайтын қасиеттерімен белгілі.

A. tianschanica түрінің басым флавоноиды - изокверцитрин HSCCC әдісімен бөлініп алынып, ЯМР және масс-спектрометрия арқылы сипатталды. Биологиялық белсенділікті зерттеу нәтижесінде алынған мәліметтер бойынша өсімдік сығындыларының айқын қабынуға қарсы және антиоксиданттық

қасиеттері анықталды: *A. tianschanica* түрінен алынған сығынды мен изокверцитрин IL-6 және IL-1 β қабынуға қарсы цитокиндердің өнімін төмендетсе, *A. aestivalis* түрінен алынған сығынды жоғары антиоксиданттық белсенділік көрсетті (IC₅₀ шамамен 10 - 14 мкг/мл). Жүргізілген *in vitro* және *in vivo* тестілеулер зерттелген сығындылардың уыттылығы төмен және биологиялық үйлесімділігі жақсы екенін растады. *In vitro* және *in vivo* зерттеулер сығындылардың уыттылығы төмен және биологиялық үйлесімділігі жоғары екенін көрсетті.

Зерттеліп отырған түрлердің фармакологиялық құндылығын қосымша растау ретінде аминқышқылдық, липидтік және минералдық құрамды талдау нәтижелері келтірілді. *A. tianschanica* түрінің аминқышқылдық бейіні серин, аспарагин, глутамин қышқылы, триптофан және валиннің жоғары мөлшерімен сипатталады, жалпы концентрациясы 8,777 мг/г құрап, метаболизмдік үдерістер үшін маңызды пластикалық және функционалдық компоненттердің бар екенін көрсетеді. Май қышқылдарының арасында қанықпаған түрлері басым: екі өсімдік түрінің де құрамында линол және линолен қышқылдары едәуір мөлшерде анықталды, соның ішінде *A. aestivalis* түрінің полярлы липидтерінде ω -3 тобына жататын линолен қышқылының деңгейі 55,23 %-ға дейін жетті. Мұндай липидтік бейіні олардың әлеуетті кардиопротекторлық және қабынуға қарсы белсенділігін көрсетеді. Минералдық талдау нәтижесінде 17 микро- және макроэлементтерінің, оның ішінде калий, кальций, магний, темір, марганец, мырыш және селеннің бар екені расталды. *A. tianschanica* түрінің минералдық құрамы неғұрлым теңгерімді екені анықталды: кальцийдің мөлшері 1200 мг/кг, темір - 40 мг/кг, ал марганец - 43 мг/кг құрайды. Бұл көрсеткіштер аталмыш өсімдікті электролиттік тепе-теңдікті сақтау және алмасу үдерістерін қалыпқа келтіруге ықпал ететін субстанциялар жасауға перспективалық шикізат ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Биологиялық белсенді заттар көзі ретінде зерттеліп отырған өсімдік шикізатының перспективалылығын растайтын кешенді фармакогностикалық зерттеулер негізінде алынған өсімдік фармацевтикалық субстанциялар стандартталды.

Өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы 24 ай бойы ұзақ мерзімді сақтау жағдайларында (25 ± 2 °C температурада және 60 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықта) үш серия бойынша біріншілік және екіншілік қаптамада бағаланды. Бақыланатын барлық көрсеткіштер бүкіл сақтау кезеңінде нормативтік талаптарға толық сәйкес келді, бұл субстанциялардың тұрақты екенін және жарамдылық мерзімі ретінде кемінде 24 айды белгілеуге негіз бар екенін дәлелдейді.

Өсімдік фармацевтикалық субстанциялардың қауіпсіздігін және фармакологиялық белсенділік бейінін бағалау мақсатында уыттылыққа және фармакологиялық әсерге қатысты зерттеулер жүргізілді.

A. tianschanica және *A. aestivalis* өсімдіктерінен алынған су-этанолды сығындыларға жүргізілген *in vivo* жағдайындағы жедел және жеделге жуық уыттылық сынамалары олардың пероральды енгізу кезінде төмен уыттылыққа

ие екенін көрсетті (LD_{50} сәйкесінше 2853,7 және 5012,8 мг/кг), бұл көрсеткіштер OECD жіктемесіне сәйкес IV және V қауіптілік сыныптарына жатады. Гистоморфологиялық талдау бауыр, бүйрек және жүрек тіндерінде патологиялық өзгерістердің жоқ екенін көрсетті.

RAW 264.7 макрофагальды жасушалық желісі негізінде жүргізілген *in vitro* зерттеулер *A. tianschanica* шикізатынан алынған сығындылардың (50 мкг/мл дейінгі концентрацияда) және одан бөлініп алынған изокверцитриннің (100 мкм дейін) цитоуытты әсері жоқ екенін растады, жасушалардың өміршеңдігі 85 %-дан жоғары деңгейде сақталды. LPS-индукцияланған макрофагтар моделінде азот оксиді (NO) және қабынуға қарсы цитокиндердің (IL-6, TNF- α , IL-1 β) түзілуі сенімді түрде төмендегені анықталды, бұл қосылыстардың қабынуға қарсы белсенділігін көрсетеді. Сонымен қатар, *A. aestivalis* шикізатынан алынған сығынды айқын антиоксиданттық белсенділік көрсетті (DPPH бойынша IC_{50} - 14,07 мкг/мл; ABTS - 10,75 мкг/мл), бұл құрамында изокверцитринді қоса алғанда, полифенолды қосылыстардың болуымен байланысты.

Алынған нәтижелерді практикалық тұрғыда іске асыру аясында өсімдік шикізатын культивациялау және жинау мәселелеріне ерекше назар аударылды. «Fitoleum» ЖШС-нің тәжірибелік-өндірістік телімдерінде *A. tianschanica* түріне агробиологиялық зерттеу жүргізіліп, оның негізгі онтогенездік кезеңдері зерттелді және GACP талаптарына сәйкес стратификация, субстрат құрамы, тыңайтқыштар мен суару режимі сияқты агротехникалық жағдайлар оңтайландырылды. Биогумус қолдану арқылы көшеттердің тіршілікке бейімділік деңгейі ең жоғары көрсеткішке (86 %) жетті.

A. tianschanica негізіндегі өсімдік фармацевтикалық субстанцияны өндіруге жүргізілген технико-экономикалық негіздеме оның өндірістік тиімділігі жоғары және коммерциялық тұрғыдан орынды екенін растады. Жергілікті шикізатты және бейімделген технологияларды қолдану өнімнің ішкі және сыртқы нарықтардағы жоғары бәсекеге қабілеттілігін қамтамасыз етеді. Алынған нәтижелер дәрілік заттар өндіруге арналған отандық өсімдік субстанциясын фармацевтикалық нарыққа шығару және оның өнеркәсіптік деңгейде енгізілу мүмкіндігін негіздеуге мүмкіндік берді.

Ғылыми жаңалықтың негіздемесі

Алғаш рет:

- *A. tianschanica* және *A. aestivalis* дәрілік өсімдік шикізаттарының фармакогностикалық талдау шеңберінде морфологиялық және анатомиялық диагностикалық белгілері анықталды.

- *A. tianschanica* және *A. aestivalis* сығындыларына жоғары сезімталдықпен және молекулалық массаларды дәл анықтау мүмкіндігімен сипатталатын жоғары тиімді сұйықтықты хроматография (HPLC) мен электроспрей иондандыру және квадрупольді тандемді масс-спектрометрия (ESI-QTOF-MS/MS) қолдана отырып, толық фитохимиялық талдау жүргізілді.

- *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының қауіпсіздігі және цитотоксикалық әсері жоқ екені анықталды.

- *A. tianschanica* субстанциясының қабынуға қарсы белсенділігі және *A. aestivalis* субстанциясының антиоксиданттық белсенділігі анықталды. *In vitro* жағдайында *A. tianschanica* өсімдігінен алынған сығынды және одан бөлініп алынған изокверцитрин LPS-индукцияланған макрофагтарда NO және қабынуға қарсы цитокиндердің (IL-6, TNF- α , IL-1 β) түзілуін төмендетті. *A. aestivalis* өсімдігінен алынған сығынды стандартты антиоксиданттармен салыстырмалы айқын антиоксиданттық белсенділік көрсетті, бұл оның құрамындағы полифенолды қосылыстармен, соның ішінде изокверцитринмен байланысты.

- *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктерден фармацевтикалық субстанция алу бойынша толық циклді қамтитын әдістеме әзірленді. 2025 жылғы 21 қаңтардағы №53681 куәлігіне сәйкес, авторлық құқықпен қорғалатын объектілердің мемлекеттік тізіліміне енгізілгені туралы мәліметтер расталды.

A. tianschanica өсімдігін GACP талаптарына сәйкес культивациялау технологиясы әзірленді. *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктерді фитоинтродукциялау тәсіліне қатысты №7727 патент алынды.

Нәтижелердің практикалық маңызы:

A. tianschanica дәрілік өсімдік шикізатын культивациялау, жинау, дайындау және сақтау технологиясы «FitOleum» ЖШС кәсіпорнында енгізілді, енгізу туралы акт – «FitOleum» ЖШС №1, 28.05.2025 ж.

Сапаның заманауи тұжырымдамасы (GxP және ICH (Q9, Q10, Q11)) аясында «Тянь-шань адонисін культивациялау, жинау, кептіру және сақтау» бойынша стандартты операциялық рәсім (SOP) әзірленді.

Қазақстан Республикасының «Фармакопоялық дәрілік өсімдіктер түрлерінің тізбесі» жобасына *A. tianschanica* және *A. aestivalis* түрлерін енгізу арқылы адонис өсімдігінің фармакопоялық түрлер номенклатурасы кеңейтілді.

Нормативтік-техникалық құжаттама жобалары әзірленді:

– «Тянь-шань адонисі шөбі» өсімдік фармацевтикалық субстанциясын алудың технологиялық регламенті;

– «Тянь-шань адонисі шөбі» және «Жаздық адонис шөбі» өсімдік фармацевтикалық субстанцияларының сапа спецификациялары жасалды.

«С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КеАҚ-ның фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасында «Жүрек гликозидтері мен флавоноидтар қамтитын өсімдіктерге қойылатын фармакопоялық талаптардың салыстырмалы талдауы» (енгізу туралы акт №2, 01.02.2023 ж.) және «*Adonis L.* туысына жататын өсімдіктерден өсімдік фармацевтикалық субстанция әзірлеу әдістемесі» (енгізу туралы акт №3, 27.10.2023 ж.) тақырыптары оқу үдерісіне енгізілді.

Люблин медициналық университетінің микробиология кафедрасы базасында фитохимиялық талдау нәтижелері мен фармакологиялық белсенділік бейінін айқындау деректері оқу үдерісіне енгізілді.

Қазақстан Республикасы, Есік қаласындағы «Fitoleum» ЖШС кәсіпорнында өсімдікті культивациялау арқылы өсімдік фармацевтикалық субстанция өндірудің техника-экономикалық негіздемесі әзірленді.

Автордың жеке үлесі.

Ізденуші диссертациялық жұмыс аясында отандық және шетелдік ғылыми әдебиеттер бойынша дербес талдау жүргізіп, мәліметтерді жүйелеген, сондай-ақ эксперименттік зерттеулердің толық циклін орындаған. Қорғауға ұсынылған нәтижелер мен негізгі тұжырымдардың шынайылығы зертханалық және өндірістік жағдайда заманауи жабдықтар мен инновациялық әдістерді пайдалана отырып алынған ауқымды эксперименттік деректермен расталады.

Тұжырымдар:

1. Әдеби шолу нәтижелері *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктердің морфологиялық, химиялық, фармакологиялық және агробиологиялық ерекшеліктерін жүйелеуге мүмкіндік берді. Зерттеу нысаны ретінде алынған *A. aestivalis* түрі шектеулі деректермен ғана сипатталған болса, *A. tianschanica* - қазіргі ғылыми әдебиеттерде іс жүзінде зерттелмеген. Осыған байланысты, аталған екі түрді тереңірек зерттеу қажеттігі анық негізделді.

2. Фармацевтикалық өсімдік субстанциясын әзірлеу - бұл өнімнің сапасы, қауіпсіздігі және тиімділігіне қойылатын фармакопоялық және нормативтік талаптарға сәйкестендірілген, ғылыми негізделген көпсатылы үдеріс болып табылады. Осы бағытта *Adonis L.* туысына жататын өсімдіктер негізінде фармацевтикалық субстанцияны стандарттауға арналған кезең-кезеңімен жүргізілетін әдістеме әзірленіп, оны отандық фармацевтикалық өндіріс жағдайларына бейімдеу мүмкіндігі қарастырылды. Аталған әдістеме 2025 жылғы 21 қаңтарда № 53681 авторлық куәлікпен тіркеліп, зияткерлік меншік нысаны ретінде құқықтық қорғауға ие болды.

3. *A. tianschanica* мен *A. aestivalis* түрлері арасында макро- және микроскопиялық құрылымында айқын айырмашылықтар анықталды. Екі түрдегі жүрек гликозидтерінің концентрациясы (*A. tianschanica* - $0,0002 \pm 0,001$ %, *A. aestivalis* - $0,00017 \pm 0,002$ %) фармакопоялық түр болып табылатын *A. vernalis*-пен салыстырғанда едәуір төмен, бұл оларды кардиотоникалық гликозидтердің перспективалық көзі ретінде қарастыруға мүмкіндік бермейді. Сумен, 50 % және 96 % этанолмен жүргізілген салыстырмалы экстракция нәтижесінде флавоноидтарды алу үшін ең тиімді еріткіш 50 % этанол екені анықталды. Сығындылардың химиялық құрамы HPLC/ESI-QTOF-MS/MS әдісімен анықталды: *A. tianschanica* үлгісінде 27, ал *A. aestivalis* үлгісінде 21 қосылыс идентификацияланды. Екі жағдайда да негізгі компоненттер ретінде флавоноидтар – кемпферол, кверцетин және изокверцитрин тіркелді. Сондай-ақ, іздік мөлшерде жүрек гликозидтері (строфантин және цимарин), сондай-ақ эмбелин алкалоиды анықталды. *Adonis L.* туысына тән хемотаксономиялық маркер болып табылатын бесатомды спирт - адонитолдың елеулі мөлшерде болуы екі үлгіде де расталды.

4. *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінен алынған өсімдік фармацевтикалық субстанцияларды стандарттау барысында биологиялық

белсенді заттардың (ББЗ) мөлшерін анықтау флавоноидтар мен адонитолдың жиынтық мөлшерін ескере отырып жүргізілді. Флавоноидтарды анықтау ультракүлгін және көрінетін спектр аймағындағы спектрофотометриялық әдіспен, нәтижені изокверцитринге қайта есептеу арқылы орындалды. Спектрлер флавоноидтар кешені мен стандартты изокверцитриннің спектрлерінің толық сәйкестігін көрсетті ($\sim\lambda = 410$ нм), бұл қолданылған әдістің дәлдігі мен селективтілігін растайды. Субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу 24 ай бойы стандартты ұзақ мерзімді тұрақтылықты зерттеу жағдайларында, біріншілік және екінші екіншілік қаптамаларда, үш тәуелсіз серияда жүргізілді.

5. Су-этанол негізінде алынған *A. tianschanica* және *A. aestivalis* өсімдіктерінің сығындылары пероральды енгізу кезінде төмен уыттылық көрсетті: *A. tianschanica* үшін LD_{50} - 2853,7 мг/кг, *A. aestivalis* үшін - 5012,8 мг/кг, бұл OECD жіктемесіне сәйкес уыттылықтың IV және V сыныптарына сәйкес келеді. Гистоморфологиялық зерттеулер бауыр, бүйрек және жүрек тіндерінде патологиялық өзгерістердің жоқ екенін көрсетті. RAW 264.7 макрофагальды жасуша желісімен жүргізілген *in vitro* модельдерде *A. tianschanica* өсімдігінен алынған сығынды (50 мкг/мл дейінгі концентрацияда) және одан бөлінген изокверцитрин (100 мкм дейін) цитоуытты әсер көрсеткен жоқ. Барлық сынамаларда жасушалардың өміршеңдігі 85 %-дан жоғары деңгейде сақталды, бұл зерттелген қосылыстардың биологиялық үйлесімділігі жоғары екенін көрсетеді. Аталған қосылыстарды қолдану кезінде азот оксиді (NO), IL-6, TNF- α және IL-1 β өнімдерінің сенімді түрде төмендеуі тіркелді: *A. tianschanica* сығындысы NO деңгейін 24,5 %-ға, IL-6 - 60 %-ға, ал изокверцитрин NO - 34,3 %-ға, IL-1 β - 52,7 %-ға төмендетті. *A. aestivalis* өсімдігінен алынған сығынды айқын антиоксиданттық белсенділік көрсетті: DPPH бойынша IC_{50} - $14,07 \pm 0,10$ мкг/мл, ABTS - $10,75 \pm 0,11$ мкг/мл, CUPRAC – $A_{0.5} = 45,00 \pm 0,88$ мкг/мл. Бұл көрсеткіштер оның құрамында изокверцитринді қоса алғанда, полифенолды қосылыстардың болуымен түсіндіріледі.

6. «Fitoleum» ЖШС фармацевтикалық кәсіпорнының тәжірибелік-өндірістік телімдерінде алынған эксперименттік деректер *A. tianschanica* өсімдігін мәдени жағдайда өсірудің биологиялық және агротехникалық шарттарын жан-жақты негіздеуге мүмкіндік берді. Биогумус қолдану көшеттің ең жоғары тіршілікке бейімділігі мен өсу қарқынын (86 %) қамтамасыз етті. Бұл көрсеткіш осы өсімдіктің тұрақты шикізат базасын қалыптастыру үшін өсіру технологиясын енгізудің тиімділігін растады. Зерттеу нәтижелері негізінде кәсіпорын тарапынан «*A. tianschanica* өсімдігін культивациялау, жинау, кептіру және сақтау» бойынша стандартты операциялық рәсім және Тянь-шань адонисінің шөбінен өсімдік фармацевтикалық субстанция алу бойынша технологиялық регламент әзірленіп, бекітілді. Өндіріс бойынша жүргізілген технико-экономикалық негіздеме отандық өсімдік шикізаты мен бейімделген технологиялық шешімдерді қолданудың ұтымдылығын негіздейді. Импорттық фитосубстанциялардың жоғары өзіндік құнын ескере отырып, жергілікті

ресурстарды енгізу дайын өнімнің қолжетімділігін арттыруға және оны ішкі әрі сыртқы фармацевтикалық нарықта тұрақты бәсекеге қабілетті етуге мүмкіндік береді.

Диссертация нәтижелерінің апробациясы

Диссертациялық жұмыстың негізгі қағидалары келесі конференциялар материалдарында баяндалып, жарияланды: VI Халықаралық қатысумен өткен Бүкілресейлік ғылыми-тәжірибелік конференция «Ұлт денсаулығындағы инновациялар» (Санкт-Петербург қ., Ресей, 2018 ж.); Халықаралық қатысумен өткен VII ғылыми-тәжірибелік конференция «Фармация мен стоматологияның басымдықтары: теориядан практикаға» (Алматы қ., 2018 ж.); Жас ғалымдар мен студенттердің VI Халықаралық ғылыми конференциясы «Биология, медицина және фармацияны дамытудың келешегі» (Шымкент қ., 2018 ж.); IV Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция «Global science and innovations 2019: Central Asia» (Астана қ., 2019 ж.); Жас ғалымдар мен студенттердің XIV халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы, 2019–2021 жылдарға арналған «Ауыл, туризм және халық қолөнері жылдарына» арналған «Ғылыми пікірталас: Медицинадағы өзекті мәселелер, жетістіктер мен инновациялар» (Душанбе қ., Тәжікстан, 2019 ж.); IV Халықаралық ғылыми конференция «Scientific Discoveries» (Карловы Вары, Чехия – Мәскеу, Ресей, 2019 ж.); Студенттерге, жас ғалымдарға және оқытушыларға арналған халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция «Ақанов оқулары: Халық денсаулығын қамтуда бастапқы медициналық-санитариялық көмектің рөлі» (Алматы қ., 2019 ж.).

Жарияланымдар

Зерттеу нәтижелері бойынша 13 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- Scopus және Web of Science Core Collection дерекқорларына (Q2 кuartиль) кіретін халықаралық рецензияланған ғылыми журналда мақала – 1;
- ҚР Білім және ғылым министрлігінің білім беру және ғылым сапасын қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда мақалалар – 4;
- халықаралық ғылыми-практикалық конференцияларда (Чехия, Ресей, Тәжікстан, Қазақстан) баяндамалар тезистері – 7;
- ҚР пайдалы модельге арналған патенті – 1;
- авторлық құқықпен қорғалатын объектілер туралы мәліметтерді мемлекеттік тізілімге енгізу туралы куәлік – 1.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыс 131 бет компьютерлік теріммен терілген мәтіннен тұрады, 27 кесте, 29 сурет, 135 дереккөзден құралған пайдаланылған әдебиеттер тізімі және қосымшаларды қамтиды. Диссертация құрылымы: кіріспе, ғылыми әдебиеттерге шолу, зерттеу материалдары мен әдістеріне арналған бөлім, үш бөлімнен тұратын өзіндік зерттеу нәтижелері, тұжырымдар және қорытындыдан тұрады.